Lane Medical Library

STANFORD UNIVERSITY 15 MAR 1939 LIBRARY

Aus der Geburtshilfl.-gynäk. Abt. des Städt. Krankenhauses Mannheim (Leiter: Prof. Dr. Holzbach).

Über die angebliche Fettleibigkeit beim Kollumkarzinom.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karl-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Marion Dieterich

aus Mannheim

1938

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Referent: Prof. Dr. Runge

Immer wieder wird von den verschiedensten Ärzten die merkwürdige Beobachtung gemacht, daß krebskranke Frauen überraschender Weise nicht die üblichen Symptome der Krebskachexie aufweisen, sondern im Gegenteil sich in bestem Kräfte- und Ernährungszustand befinden, daß sie sogar ausgesprochen fett sind. Vorwiegend Frauen mit Mamma- oder Genitalkarzinom kann man öfters geradezu als dick bezeichnen, während wir doch sonst bei Krebskranken, insbesondere bei Magen-Darmkarzinomen das Bild der Kachexie zu sehen gewohnt sind. Die hochgradige Kachexie bei Krebs des Verdauungstractus läßt sich zum Teil allein durch die Lokalisation des Tumors erklären und nicht als Folge des Bestehens einer malignen Geschwulst überhaupt. Demgemäß muß die Kachexie besonders ausgeprägt sein. Jedoch gehört auch bei den anderen Karzinomen (Bronchial-Ca. etc.), insbesondere in den späteren Stadien, die Kachexie zum Krankheitsbild des Neoplasmas.

Meistens zeigen Magen-Darmtumoren eine auffallend frühzeitige Abmagerung, die schon lange vor dem ersten Auftreten von Beschwerden besteht. Frauen mit Uteruskarzinom dagegen haben einen Gewichtsverlust entweder gar nicht oder erst verhältnismäßig kurz vor der ersten Untersuchung beobachtet, und die Patienten, bei denen eine Geschwulst relativ frühzeitig entdeckt wurde, können über eine Veränderung des Allgemeinzustandes oft nichts aussagen. Vereinzelte Fälle haben sogar eher an Gewicht zugenommen als verloren. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Mammakarzinom festgestellt.

Da nun diese Fettleibigkeit ganz besonders beim Kollumkarzinom festgestellt wurde, erschien die Frage berechtigt, ob nicht ein gewisser Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und Kollumkarzinom bestehen könnte.

Eine ganz im Gegensatz zum Krankheitsbild auftretende Adipositas bei Kollumkarzinom fiel weniger den praktischen Ärzten auf, als vielmehr den Operateuren. Sie haben an Hand des üblichen Operationsmaterials einen guten Überblick über den allgemeinen Habitus der Patienten bei den entsprechenden Krankheiten. Bekanntlich haben zahlreiche Erkrankungen ganz bestimmte Veränderungen am Gesamthabitus der betr. Patienten zur Folge, die oft dem Arzt schon beim Anblick des Kranken die sichere Diagnose ermöglichen. So ist es eine allgemeine Erfahrungstatsache, daß Myomträgerinnen meistens einen guten Ernährungszustand haben, dafür aber anaemisch sind. Daß aber bei Karzinom, speziell beim Genitalkarzinom, ein guter Allgemeinzustand und öfters so-

gar Fettleibigkeit beobachtet wurde, ist eine den allgemein bekannten Symptomen bei Krebs entgegengesetzte Tatsache. An der hiesigen Klinik konnte sogar bei Karzinomoperationen öfter Adipositas festgestellt werden als bei Myomen. Es ist keine allzu große Seltenheit, beim Durchlesen von diesbezüglichen Operationsberichten feststellen zu müssen, daß die Operation wegen übermäßiger Fettmasse nur unter den schwierigsten Umständen durchgeführt werden konnte und vereinzelt sogar der Operationsplan geändert werden mußte.

Zu betonen ist, daß die Fettleibigkeit, wie sie beim Kollumkarzinom beobachtet wird, nicht dem üblichen Begriff der Adipositas entspricht, sondern eine ganz bestimmte Verteilungsform der Fettleibigkeit darstellt. Gerade diese besondere Form ist jedoch von Wichtigkeit in Beziehung auf später noch zu erörternde hormonale Verhältnisse in der Klimax und ihre Folgen auf den Habitus. Im allgemeinen versteht man unter Adipositas eine krankhafte Zunahme des Fettbestandes des Körpers, wobei das Körpergewicht weit über die Norm vermehrt ist und sowohl subjektive wie auch objektive Störungen eintreten (Domarus). In unseren Fällen handelt es sich vielmehr um einen starken Fettansatz an den Hüften, am Gesäß, an den Bauchdecken und den Oberschenkeln, während gerade Gesicht-, Hand- und Knöchelgegend auffallend frei von übermäßigen Fettablagerungen sind. Auch fehlen jegliche sonstigen Begleitsymptome der Adipositas. Diese Erscheinungen lassen sich wohl am besten in dem Begriff von Noordens „relative Fettsucht" ausdrücken. Darunter versteht man einen Fettreichtum, der im allgemeinen als nicht übermäßig anzusehen ist, der aber für die besonderen Verhältnisse des Individuums zu groß ist. Das Normalgewicht ist dabei bis zu 25% überschritten.

Die Frage eines evtl. Zusammenhangs zwischen Fettleibigkeit und Kollumkarzinom kann auf 2 Wegen beantwortet werden; sowohl auf Grund von Überlegungen, die sich auf die Erkenntnisse über die mannigfaltige Ursächlichkeit der Fettleibigkeit stützen, als auch mit Hilfe einer Statistik, die auf Grund ihres entsprechenden Materials eine gewisse Zuverlässigkeit der Ergebnisse zusichern dürfte. Insbesondere interessiert die Frage, ob die Fettleibigkeit als Symptom, speziell als Frühsymptom oder nur als zufällige mehr oder minder anderweitig bedingte Begleiterscheinung anzusehen ist, und inwieweit eine diagnostische Verwertbarkeit besteht.

Von eigentlichen Frühsymptomen kann man bei Tumoren überhaupt nicht sprechen, denn bei den ersten auftretenden Krankheitserscheinungen ist der Krebs schon vorhanden und fortgeschritten. (Hinselmann) Atypische Blutungen ohne cyklischen Charakter bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, Blutabgang post coitum, nach Spülungen, erschwerter Defäkation, gynäkologischen Unter-

suchungen, körperlicher Arbeit oder plötzlich auftretende Blutungen bei Frauen in der Menopause, lassen auf ein bereits bestehendes Neoplasma schließen. Der Ausfluß als solcher kann erst gewertet werden, wenn er fleischwasserähnlich aussieht und übel riecht. Der Charakter des Fluors ist nur ein Beweis des zerfallenden Tumorgewebes. Mit dem Ausfluß verbindet sich häufig noch heftigster Pruritus vulvae.

Treten diese Symptome auf, so ist der Tumor oft schon an der Grenze der Operabilität. Dabei waren sehr häufig noch keine Störungen des Allgemeinbefindens etwa Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust und allgemeine Schwäche festzustellen. Während im Gegensatz hierzu die Tumoren anderer Organe, wenn sie nahezu die Grenze der Operabilität erreicht haben, meistens schon von beginnender, ja sogar oft schon von fortgeschrittener Kachexie begleitet sind. v. Franqué weist darauf hin, daß das blühendste Aussehen und der kräftigste Ernährungszustand ein beginnendes Karzinom nicht ausschließen lassen.

Schmerzen treten im allgemeinen erst im inoperablen Stadium auf. Der Tumor hat soweit um sich gegriffen, daß er die Uteruswand überschritten hat und es zu schwerer Alteration der Umgebung gekommen ist. Die Schmerzen entstehen dabei durch Druck auf die Nervenplexus.

Das Kollumkarzinom beginnt meist oberflächlich mit einer Umwandlung des Epithels am äußeren Muttermund. Von dieser Epithelwucherung an der Portio bis zum Auftreten des Tiefenwachstums können nachW. Schiller Tage, Wochen sogar Jahre vergehen. Daß bei der Schnelligkeit des Wachstums der Charakter des Tumors, Traumen und Geburtsverletzungen, der Allgemeinzustand der Patienten eine ausschlaggebende Rolle spielen, darf nicht unberücksichtigt bleiben.

Inwieweit die Krebsdisposition und die Erblichkeit als wichtiger Faktor gelten, ist noch heute einer der umstrittensten Punkte im Geschwulstproblem überhaupt. Daß sie miteinbezogen werden müssen, beweist das gehäufte Auftreten von Krebs in einzelnen Familien. Hegar behauptet, daß krebsgezeichnete Frauen auf alle Fälle erkranken, daß nur der äußere Anlaß zum Auftreten in einer bestimmten Zeit dazu notwendig ist. So entgeht die zu Krebs disponierte Frau als Nullipara dem Kollumkarzinom, um dann 10 Jahre später, in der Meno-Pause, an Corpus-Ca zu erkranken.

Eine andere sehr umstrittene Frage im Geschwulstproblem ist außerdem diejenige, ob die Karzinomdisposition sich durch äußere, sichtbare Veränderung vor dem Auftreten der ersten Symptome kenntlich machen kann oder ob schon das vorhandene, aber noch nicht manifeste Karzinom eines bestimmten Organes rückläufig auf den Habitus des Menschen wirkt.

Es ist nun die Frage, ob in dieser Hinsicht etwa ein Zusammenhang zwischen Kollumkarzinom und Fettleibigkeit besteht, ob die Fettleibigkeit als Ausdruck des erkrankten Organes auftritt oder ob sie mehr oder weniger nur ein Begleitbefund, ohne direkten Zusammenhang mit dem Karzinom, ist.

Inwieweit die Fettleibigkeit bei Kollumkarzinom überhaupt vorkommt, soll an Hand einer Statistik nachgeprüft und kritisch bearbeitet werden.

Im allgemeinen macht man die Beobachtung, daß Leute die an Krebs erkrankt sind, auffallend mager sind und meistens viel an Gewicht verloren haben. Denn eine der ersten Fragen, die vom Arzt gestellt wird, wenn es sich um die Feststellung eines evtl. Geschwulstleidens handelt, ist die nach einem Gewichtsverlust. Genau so wie die Angabe eines Patienten, er habe stark an Gewicht verloren, stets vom Arzt als Fingerzeig auf eine etwa vorhandene Geschwulsterkrankung verwertet wird. Im großen und ganzen kann man sich an diese Tatsachen halten, jedoch haben die Tumoren, spez. das Kollumkarzinom, dann bereits einen bestimmten Grad von größerer oder geringerer Inoperabilität erreicht.

Wie steht es aber mit den Frühfällen, bei denen eine Operation noch möglich ist? Hier wurden — in Hinsicht auf unsere Fragestellung — auffallend viele, dicke Frauen beobachtet. Wie bereits oben erwähnt, wurde weniger aus irgend welchen medizinischen Momenten, als vielmehr aus rein technischen Gründen, sei es bei der Operation, der Röntgenbestrahlung oder der Radiumspickung, die Tatsache einer starken Adipositas bei Uteruskarzinomen auffällig und festgestellt. Die Gefahr einer Überwertung solcher Merkmale, die außerhalb der Regel auftreten, ist immer recht groß; deshalb wird eine objektive Statistik über vorhandene Fettleibigkeit bei operablen und inoperablen Fällen von Kollumcarzinom recht aufschlußreich sein.

In vorliegender Statistik wurden 258 Fälle von Kollumkarzinom vom Jahre 1922 bis Sommer 1936 an obengenannter Klinik zusammengestellt. Unter diesen 258 Fällen konnten bei 10 keine Angaben über den Allgemeinzustand ermittelt werden. Es bleiben deshalb noch 248 Fälle zur allgemeinen Beurteilung. Darunter sind sämtliche Kollumkarzinome im operablen und inoperablen Zustand zusammengefaßt, die im Laufe der 14 Jahre zur Behandlung kamen.

Sämtliche Fälle wurden nach dem in den Krankengeschichten angegebenen Allgemeinbefund in 4 verschiedene Gruppen eingeteilt:

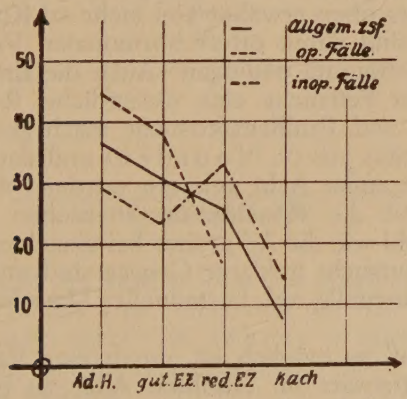
1. adipöser Habitus
2. guter und mittlerer Ernährungszustand
3. reduzierter Ernährungszustand
4. kachektischer Zustand.

Ein objektives Vorgehen in der Beurteilung der Fälle nach Maß und Gewicht ist nicht möglich gewesen, deshalb wurde die Be-

schreibung des Allgemeinstatus als maßgebend betrachtet, der am Tage der erstmaligen Einlieferung in die Klinik aufgestellt wurde. Gleichzeitig sei erwähnt, daß zur Gruppe 1 auch solche Frauen gerechnet wurden, die sich in einem ausgesprochenen guten Ernährungszustand befanden, bei denen aber auffallend fettreiche Bauchdecken vorhanden waren. Gruppe 4 wurde deshalb als gesondert betrachtet, und nicht zu 3 hinzugerechnet, weil es sich in diesen Fällen um Patientinnen handelt, die in einem ausgesprochenen kachektischen Zustand waren, als sie eingeliefert wurden und wenige Tage vor dem Exitus standen. Denn es handelt sich in unserer Fragestellung ja um die Auswirkung der Fettleibigkeit als Frühsymptom oder als Begleiterscheinung, wenigstens in den Anfangsstadien des Kollumkarzinoms. Die obigen 4 Gruppen wurden sowohl in der Gesamtzahl, wie auch in der Unterteilung, in operable und inoperable Fälle berücksichtigt. Anhand der graphischen Darstellung soll ein besserer Überblick gegeben werden.

Das Gesamtergebnis ist folgendes:

Zahl der Fälle	248	davon 121 op.	127 inop.
Adip. Habitus	36,69% = 91 F.	44,73% = 54 F.	29,13% = 37 Fälle
Gut u. mittl. E. Z.	30,64% = 76 F.	38,01% = 46 F.	23,62% = 30 Fälle
Reduz. E. Z.	25,4 % = 63 F.	17,35% = 21 F.	33,07% = 42 Fälle
Kachekt. Zust.	7,2 % = 18 F.		14,17% = 18 Fälle



Große Unterschiede ergeben sich aus den 4 eingeteilten Ernährungsstaten sämtlicher Fälle nicht. Die Zahldifferenzen sind nicht groß. Sie können noch in den Bereich der Fehlerquellen einbezogen werden. Auffällig ist nur, daß die Adipositas gegenüber dem guten und mittleren E.Z. vermehrt auftritt, und daß sie sogar in

der Allgemeinzusammenfassung den höchsten Prozentsatz aller 4 Gruppen einnimmt. Immerhin bestätigt uns dieses Ergebnis, daß die merkwürdige Beobachtung einer bei Kollumkarzinom auftretenden Fettleibigkeit nicht zu Unrecht besteht, und daß vielmehr der Fettansatz hauptsächlich bei den Karzinomkranken, bei denen noch eine Operation möglich ist, beobachtet wird. Andererseits steigt ja schließlich mit der Inoperabilität des Tumors der Kräfteverbrauch und damit der reduzierte Ernährungszustand und die Kachexie, wie es in der Tabelle erschreckend zum Ausdruck kommt.

Bevor eine Auswertung der obengenannten Zahlen vorgenommen werden kann, erhebt sich als erstes die Frage, ob die Frauen im allgemeinen im krebsfähigen Alter nicht korpulenter als jüngere sind, und inwieweit das gegen ein gehäuftes Auftreten von Adipositas in Zusammenhang mit Kollumkarzinom spricht.

Zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr vollzieht sich die zweite große Umwälzung im Organismus der Frau. Durch die endocrine Umstellung kommt es zu erheblichen Stoffwechselveränderungen, die meistens eine vermehrte Fettablagerung in dieser Zeit bedingen. Auch hat Brugsch festgestellt, daß, je früher die Menopause eintritt, umso mehr die Frauen dazu neigen, adipös zu werden. Auf die genaueren Einzelheiten hier einzugehen, würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit überschreiten, zumal es sich ja um größtenteils bekannte Tatsachen handelt.

Ein weiterer wichtiger Faktor, der als Ursache für Adipositas bei Frauen in älteren Jahren anzusehen ist, wäre die Zahl der durchgemachten Schwangerschaften. Frauen, die viel geboren haben, neigen wie bereits oben erwähnt viel mehr zu Kollumkarzinom als Nulliparae. Sie sind damit öfters hormonalen Veränderungen unterworfen, die Fettansatz bedingen. Auch die Ernährung dürfte in der Ätiologie der Fettsucht eine wesentliche Rolle spielen. Die Überfütterungs- und Faulheitsfettsucht macht ungefähr 40% der gesamten Adipositas aus (v. Noorden) und darf gerade bei älteren Frauen nicht außer Acht gelassen werden. Als letzte Ursache zur Adiposität ist die Konstitution anzusehen (Voit, Lichtwitz), die sowohl wie die Adipositas bei einzelnen Rassen als auch die hereditäre Fettsucht unklarer Genese sind und im großen und ganzen sicher ebenfalls auf hormonelle Ursachen zurückgeführt werden können.

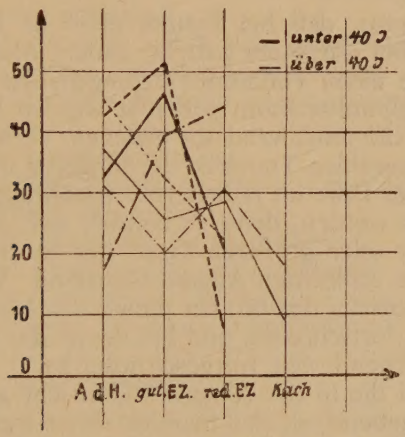
Wir sehen, daß es möglich ist, durch eine Reihe anderer Momente einen Fettansatz im erhöhten Alter zu erklären. Deshalb ist es wichtig die Adipositas bei krebskranken Frauen unter und über 40 Jahren festzustellen, ob der Prozentsatz der Fettleibigkeit gleich bleibt, ob er bei den jüngeren Frauen höher liegt oder ob er sich zu Gunsten der Altersadiposität bei den älteren Frauen nach oben verschiebt.

Kollumkarzinomkranke Frauen unter 40 Jahren:

Zahl der Fälle	58	davon 35 op.	23 inop.
Adip. Habitus	32,56% = 19 F.	42,85% = 15 F.	17,39% = 4 Fälle
Gut u. mittl. E. Z.	46,55% = 27 F.	51,42% = 18 F.	39,13% = 9 Fälle
Reduz. E. Z.	20,69% = 12 F.	5,71% = 2 F.	43,48% = 10 Fälle
Kachekt. Zust.			

Kollumkarzinomkranke Frauen über 40 Jahren:

Zahl der Fälle	190	davon 86 op.	104 inop.
Adip. Habitus	37,92% = 72 F.	45,35% = 39 F.	31,74% = 33 Fälle
Gut u. mittl. E. Z.	25,79% = 49 F.	32,56% = 28 F.	20,19% = 21 Fälle
Reduz. E. Z.	28,84% = 51 F.	22,09% = 19 F.	30,76% = 32 Fälle
Kachekt. Zust.	9,47% = 18 F.		17,5 % = 18 Fälle



Aus der Übersicht der beiden Tabellen ergeben sich zwei gänzlich verschiedene Bilder. Der Höhepunkt der Kurven liegt bei karzinomkranken Frauen unter 40 Jahren in gutem und mittleren Ernährungszustand, bei karzinomkranken Frauen über 40 Jahren im adipösen Habitus.

Wie läßt sich das erklären?

Das häufige Vorhandensein eines guten und mittleren Ernährungszustandes bei kollumkarzinomkranken Frauen unter 40 Jahren kann verschiedentlich bedingt sein.

1. Das Kollumkarzinom beeinflußt in den Anfangsstadien, solange es noch in den Grenzen der Operabilität steht, kaum den

Allgemeinzustand. Die auftretende Adipositas und der gute und mittlere Ernährungszustand würde sich also in den entsprechenden physiologischen Grenzen bewegen.

2. Andererseits könnte man eine Adipositas in 42% der Krebsfälle als etwas, den entsprechenden physiologischen Werten in diesem Alter zu hoch annehmen, denn im allgemeinen neigen in dieser Zeit die Frauen zu wenig Fettansatz.

3. Vielleicht ist der Anstieg der Fälle im guten und mittleren Ernährungszustand bereits als Rückwirkung des Neoplasmas auf den Allgemeinzustand anzusehen, da ja das Karzinom bei jüngeren Frauen oft einen weit bösartigeren und progredinierten Verlauf nimmt. (Stoeckel)

Dieser Ansicht entsprächen auch die Zahlen bei den inoperablen Fällen, wo man einen Anstieg nach der Seite des reduzierten Ernährungszustandes hin beobachtet.

Gänzlich anders liegen die Verhältnisse bei karzinomkranken Frauen über 40 Jahren. Hier überwiegt sowohl bei den operablen wie bei den inoperablen Fällen der adipöse Habitus; dann folgt ein annähernd gleicher Abfall der Zahlen im guten und mittleren Ernährungszustand.

Man sieht daraus, daß bei Frauen über 40 Jahren, bei denen eine Adipositas bei Karzinom auftritt, andere Momente vorhanden sein müssen, die einen Fettansatz bedingen, der nicht in Zusammenhang mit Kollumkarzinom gebracht werden kann. Demgegenüber aber steht die annähernd im gleichen Verhältnis auftretende Adipositas bei operablen Tumoren der jüngeren und älteren Frauen. Das Kriterium der Fälle im reduzierten Ernährungszustand braucht nicht erörtert zu werden, denn es handelt sich doch meistens um einen geringeren oder größeren Grad der Inoperabilität und damit verbundenem schlechten Allgemeinzustand. Vielfach sind auch hierbei Frauen jenseits der 60, bei denen das Neoplasma bekanntlich nur langsam fortschreitet, und bei denen die allgemeine Altersatrophie entsprechend weit fortgeschritten ist.

Auch hier sind die in der Allgemeinübersicht gefundenen Werte wenig ausschlaggebend, als daß man aus ihnen irgendwelche Konsequenzen ziehen dürfte. Außerdem fehlen jegliche zu vergleichende Zahlen, die uns einen Aufschluß über einen Fettansatz bei gesunden Frauen geben, und wieweit die Ergebnisse in physiologischen Grenzen liegen und wieweit sie darüber hinausgehen. Die höheren Zahlen der auftretenden Adipositas gegenüber dem übrigen Allgemeinzustand bei Frauen über 40 Jahren mit Kollumkarzinom bestätigen uns höchstens wieder unsere berechtigte Fragestellung — Erhöhtes Auftreten der Fettleibigkeit bei Kollumkarzinom im Gegensatz zu anderen Karzinomen —; die bei jüngeren Frauen vorhandene Adipositas ist, trotzdem sie weniger beobachtet wird als der gute, mittlere Ernährungszustand, aber immerhin doch $^3/_7$ der

operablen Fälle ausmacht, noch auffälliger. Denn schließlich neigen Frauen in diesem Alter noch nicht so zu Fettansatz und andere Momente, wie häufige Schwangerschaften oder sonstige hormonelle Änderungen im Organismus, fallen im allgemeinen weg. Auf Grund der oben beschriebenen Ergebnisse erscheint also die Annahme berechtigt, daß von einem direkten Zusammenhang zwischen Kollumkarzinom und Fettleibigkeit vorläufig nicht gesprochen werden kann. Völlig abzulehnen ist jedoch die Auffassung der Fettleibigkeit als Frühsymptom. Es bleibt nur als auffällige Tatsache bestehen, daß trotz der immer wieder beschriebenen Kachexie bei Krebs und der als Symptom beschriebenen Gewichtsabnahme eine relativ hohe Zahl von fetten Frauen bei Kollumkarzinom beobachtet wird. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß auch bei den übrigen Genital-Karzinomen gelegentlich Fettleibigkeit festgestellt wurde; doch erscheint eine Berücksichtigung dieser Fälle deswegen nicht notwendig, weil das Kollumkarzinom bei weitem den größten Prozentsatz der gesamten Genital-Ca ausmacht.

Wie sind nun diese Zahlen zu verstehen und was ist die Ursache der bei Kollum-Ca vorhandenen Adiposität, besser gesagt, wie kann man sie sich erklären?

Eine ganze Reihe Autoren haben sich, wenn auch lediglich vom pathologisch anatomischen Standpunkt aus, schon mit dieser Frage beschäftigt, da bei den verschiedenen Karzinomen gelegentlich adipöser Habitus festgestellt wurde, der in einzelnen Fällen trotz der Inoperabilität sogar zugenommen hat.

Die Möglichkeit einer Erklärung dieser Tatsachen kann man in den 3 folgenden Fragen zusammenfassen:

1. Disponiert Karzinom zu Fettleibigkeit?
2. Disponiert Fettleibigkeit zu Karzinom?
3. Disponiert die Frau als solche auf Grund später genauer zu erörternder Ursachen zu Fettleibigkeit oder Karzinom oder handelt es sich um ein rein zeitliches Zusammentreffen beider Momente?

1. Im voraus sei betont, daß eine Disposition des Karzinoms als solchen zu Adipositas niemals vorhanden ist, denn sonst müßte der Prozentsatz einer bei Krebs auftretenden Fettleibigkeit ein viel größerer sein. Überdies widerspricht eine solche Auffassung sämtlichen diesbezüglichen Erfahrungstatsachen, da die Kachexie bekanntermaßen zur Symptomatologie des Krebsleidens überhaupt gehört. Wäre eine Neigung zur Adipositas vorhanden, so müßte auch bei Krebs des Magen-Darmtractus vor der Manifestation des Tumors oder auch teilweise nach derselben irgend etwas davon zu beobachten sein.

Die Erklärungsversuche für die mitunter vorhandene Adipositas bei Karzinom sind mannigfaltig.

So sucht Mathias die Fettsucht bei Karzinom, die nicht durch Metastasen in Skelettsystem (Kiyono) oder im endocrinen System (Kiyona, Wohlwill, Prates) sich erklären läßt, auf Grund einer bestehenden Anaemie zu beweisen. Wie die bei der perniciösen Anaemie und bei den sekundären Anaemien vorhandene „anoxhaemische Fettsucht", beobachtete er ähnliche Befunde bei einzelnen Krebsfällen mit ständigen Blutverlusten. Eine evtl. Beziehung der sekundären Anaemie zu adipösen Krebsfällen stellte er an Hand von 2 Fällen von heftigen Blutungen nichtkarzinomatöser Art mit starker Adipositas fest, die auf Sauerstoffmangel und damit verbundenem mangelhaften Stoffwechsel, der einen Fettansatz bedingt, zurückgeführt wird. Maßgebend war für ihn der Vergleich zwischen dem morphologischen Befund und dem klinischen Verlauf. Eine Abnahme der Erythrocytenzahl und der Haemoglobinmenge kann durch verschiedene Faktoren bedingt sein. Die Anaemie, wie sie bei blutendem, inoperablem Portio-Karzinom, Recidiv nach Freund-Wertheim-Operation und bei blutendem Magen-Dickdarm-Karzinom vorkommen kann, beruht auf Knochenkarzinose, auf der Blutung selbst oder auf Schädigung der Erythropoese durch den Tumor. So ist man doch immer versucht, bei der Obduktion jeder klinisch manifesten perniciösen Anaemie nach einer Neubildung zu fahnden, obwohl gerade bei Perniciosa ein Fettpolster viel häufiger vorkommt, als bei Karzinom. Ferner kommt Mathias zu dem Ergebnis, daß speziell die Plattenepithelkarzinome des Uterus im Gegensatz zu Mamma- oder Prostata-Karzinom selten allgemeine Metastasierung, besonders Skelettmetastasierung verursachen, daß aber bei ihnen im Krankheitsverlauf „Blut- und Saftverlust eine wichtige Rolle spielen". Denn die Uteruskarzinome" stellen unter den Krebsfällen mit einer erwartungswidrigen Fettsucht ein nicht ganz kleines Kontingent.

Bestimmt kann man die Anaemie bis zu einem gewissen Grad als Ursache der Fettleibigkeit betrachten, doch verhältnismäßig selten bekommt man so stark reduzierte Haemoglobinwerte (Stoeckl) (15%), wie sie Mathias angibt. Im Gegensatz dazu steht die allgemein fehlende Fettleibigkeit bei Magen-Darmkarzinom (Mathias hat einen Fall mit Adipositas beschrieben), bei der ja die Voraussetzung für die Entstehung der Anaemie und damit der „anoxhämischen Fettsucht" genau so gegeben ist. Mathias macht den Erklärungsversuch der Adipositas bei Karzinom an 2 stark ausgebluteten Fällen nicht karzinomatöser Art und setzt sie einander parallel. Der Teil der inoperablen Fälle bei denen beide Faktoren, starke, chronische Blutverluste und Adipositas zusammen auftreten, können in diesem Zusammenhang eine Erklärung finden. Nicht immer kann jedoch die „anoxhämische Fettsucht" als Ursache betrachtet werden, denn man beobachtet doch verhältnis-

mäßig wenig ausgeblutete, fette Patientinnen gegenüber nicht oder nur wenig blutenden Krebskranken mit adipösem Habitus. Außerdem müßten bei stark blutenden Myomen, speziell bei submucösen und intramuralen, wo ja die gleichen Bedingungen zur anoxhaemischen Fettsucht gestellt sind, diese viel häufiger gesehen werden.

Von der klinischen Betrachtung ausgehend, beruht nach Brugsch die Fettleibigkeit auf anoxhaemischer Basis mehr auf einer Flüssigkeitsansammlung im Unterhautfettgewebe als in Ablagerung von richtigem Fett, wie man es gerade bei Kollumkarzinom beobachtet. Andererseits ist zu beachten, daß bei einem negativen Ergebnis des Blutstatus stets an andere Ursachen, insbesondere an Störungen im endocrinen System gedacht werden muß. Es sei an die bekannte Tatsache erinnert, daß primäre Karzinome oder auch Karzinommetastasen in innersekretorischen Organen, sowohl durch die infolge der Geschwulst bedingte Hypo- als auch Hyperfunktion zu Änderungen des Stoffwechsels im Sinne eines erhöhten Fettansatzes führen kann.

Kiyono stellte bei 14 Mamma-Karzinomen 6 adipöse Frauen fest. Die Sektion ergab einmal Metastasen in der Hypophyse, einmal in der Nebenniere, einmal Druck auf die Nebenniere durch Metastasen in der Nachbarschaft des Organs und in 2 Fällen konnte die Adipositas nicht durch Metastasen erklärt werden.

Wohlwill untersuchte bei 177 Krebsfällen die Hypophyse. Dabei hatte er 45 Fälle mit ausgesprochener Adipositas, deren Tod nicht durch eine von Karzinom unabhängige Krankheit eingetreten war, sondern lediglich infolge des Karzinomleidens. Er beobachtete bei 18 Fällen keinen positiven endocrinen Befund; von den 28 Frauen, die sich unter diesen Fällen befanden, waren allein 22 im Klimakterium. Die noch übrigen anderen Fälle zeigten Veränderungen im Hypophysen-Zwischengehirngebiet in Form von Metastasen, Cysten oder entzündlichen Prozessen. Die beiden letzten Beobachtungen sah man nicht immer in Zusammenhang mit Adipositas auftreten. Auch bei einzelnen Fällen in schlechtem Ernährungszustand wurden ähnliche Veränderungen gefunden. Es muß also nicht jede Hypophysenveränderung eine Adipositas bedingen. Tritt jedoch eine Adiposität gleichzeitig mit solchen Erscheinungen in der Hypophyse auf, so kann man sie damit in ursächlichen Zusammenhang bringen.

Wohlwill und Prates stellten in der Mehrzahl ihrer Fälle von Adipositas Uterus- und Mammakarzinome fest — letzteres soll zusammen mit Lungen- und Bronchialkarzinom als einziges mit Vorliebe Hypophysenmetastasten machen. Neben der Hypophyse wurden von Prates sämtliche übrigen endocrinen Drüsen untersucht und das Ergebnis in Beziehung zu dem Ernährungszustand

gestellt. Bei den meisten seiner adipösen Fälle fand Prates Nebennieren- und Eierstockmetastasen. Mit Ausnahme des Pankreas, bei denen er in 44 Fällen Veränderungen mit und ohne Metastasen in Form von vergrößerten und zahlreichen Inseln bei jedem Ernährungszustand feststellte, konnte er an den übrigen innersekretorischen Organen keinen pathologischen Befund beobachten, den er in Beziehungen zur Adipositas hätte stellen können.

Die auf Metastasen im endocrinen System zurückzuführende Fettleibigkeit gibt nur eine Erklärung für den guten Ernährungszustand bei inoperablen Fällen von Kollumkarzinom, besonders da, wo eine Gewichtszunahme im Verlauf der Krankheit angegeben wurde. Hier kämen hauptsächlich Metastasen in den Ovarien in Betracht, die neben den Lymphknotenmetastasen relativ am häufigsten bei Kollumkarzinom auftreten (Aschoff). Hypophysenmetastasen wurden nur einmal von Mathias beobachtet, während bei sämtlichen anderen Autoren nur gutartige Veränderungen in Form von Schwielen, Hauptzellenadenomen und Kolloidcysten gesehen wurden. Ob diese Strukturveränderungen auf die Funktion des Organs irgend einen Einfluß ausüben können, soll später besprochen werden.

Aus den Arbeiten von Wohlwill, Mathias und Prates ergibt sich letzten Endes regelmäßig, daß der bei Karzinom auftretende gute Ernährungszustand am häufigsten bei Frauen vorkommt, von denen bereits ¾ im Klimakterium waren. In diesem Zusammenhang sei auch die Arbeit Holzbachs erwähnt, in der er die Todesursache der inoperablen Kollumkarzinome, die nicht an Kachexie zugrunde gehen, zu erklären sucht. Bis kurz vor dem Tod befinden sich die Frauen in einem relativ gutem Ernährungszustand und leidlichem Wohlbefinden. Plötzlich kommt es unter schnellem Verfall, Sommolenz zum Exitus im Coma. Die Ursache hierzu liegt sehr oft im Tumor selbst. Durch Drosselung des Ureters kommt es zur Hydro- und Pyonephrose und Schädigung des Harnapparates. Klinisch äußern sich die Vorgänge in einer frühzeitigen Niereninsuffizienz, die dann oft in eine Urämie übergeht. Mit einer Urämie können hydropische Zustände verbunden sein, die zu einem adipösen Habitus führen, wie er bei einzelnen inoperablen Fällen beobachtet wurde. Hiermit wäre auch nur wieder eine Ursache des Fettansatzes beim inoperablen Kollumkarzinom erklärt.

2. Ebenso wie die Frage 1. dürfte ein Zusammenhang zwischen primärer Fettsucht und dadurch bedingter sekundärer Disposition zum Krebsleiden abzulehnen sein. Es seien hier dieselben Gründe erwähnt wie oben; bei keinem Magen-Darmkarzinom, keinem Prostata- oder Bronchialkarzinom etc. und auch Genitalkarzinom sind irgendwelche Hinweise auf eine vorausgehende Fettsucht zu finden. Außerdem müßte es hinreichend bekannt sein, daß eine grö-

ßere Anzahl Fettleibiger, deren Ätiologie des Krankheitsbildes eindeutig bestimmt ist, an Karzinom erkranken.

3. Nicht zuletzt erscheint zur Klärung der Fettleibigkeit bei Karzinomen auch eine Betrachtung über die Verteilung der einzelnen Karzinome bei den beiden Geschlechtern angebracht. Es ist wohl eine einwandfreie Erfahrungstatsache, daß Frauen überwiegend von Genital- und Mammakarzinom befallen werden, während bei Männern mehr die Magen-Darm-Karzinome, Lungen- und Bronchialkarzinome überwiegen.

Bekanntlich tritt das Karzinomleiden des weiblichen Genitaltractus in einem Alter auf, in dem die Frau sowieso mehr zur Fettleibigkeit neigt oder in dem dieselbe bereits besteht, nämlich zur Zeit der beginnenden Klimax, bezw. Menopause. Ferner ist bekannt, daß Frauen, die viel geboren haben, mehr zu einem Neoplasma neigen als jüngere Frauen und Nulliparae. Statistisch wurde errechnet, daß auf Frauen mit Kollumkarzinom 4—5 Geburten kommen, während bei Nulliparae sehr selten Kollumkarzinom auftritt. Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, daß mit zunehmender Geburtenzahl die Krebserkrankung steigt und die große Neigung zu Fettansatz parallel geht.

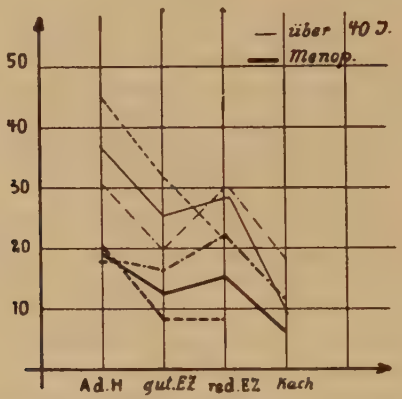
Auch die Lebenshaltung und die körperliche Beanspruchung der Frau soll nicht ganz ohne Einfluß auf die Entstehung eines Karzinoms sein. Dietel und Steffan haben festgestellt, daß besser situierte Frauen weniger von Krebs befallen sind als Arbeiterfrauen. Inwieweit hier faßbare, begünstigende Momente vorhanden sind, steht in seiner letzten Konsequenz noch nicht fest.

Wenn man diese Faktoren in unserer Statistik berücksichtigt, so beobachtet man karzinomkranke Frauen aus besser gestellten Kreisen in relativ geringerer Anzahl als solche aus weniger gut situierten. Damit dürfte die oben erwähnte Faulheits- und Überfütterungsfettsucht bis zu einem gewissen Grade im Zusammenhang mit Fettleibigkeit und Kollumkarzinom außer Acht gelassen werden können.

Die wichtigste Ursache zur Entwicklung eines Fettansatzes bei der Frau im fortgeschrittenen Alter ist und bleibt die endocrine Umstellung. Als maßgebend wirkender Faktor muß die Klimax angesehen werden. Daß ein Zusammenhang zwischen der Adipositas und der Menopause bei Karzinom genau so wie bei gesunden dicken Frauen in diesem Alter besteht, ergibt sich aus der folgenden Übersicht. Es wurde die gleiche Einteilung wie in der obigen Statistik vorgenommen und zwar wurden sämtliche Frauen mit Kollumkarzinom über 40 Jahre, die in der Menopause oder seit längerer Zeit amenorrhoisch sind, nach den 4 verschiedenen Gruppen eingeteilt und die absoluten Werte von jedem einzelnen Status berechnet. Um einen besseren Gesamtüberblick zu bekommen,

wurden in der Kurve die relativen Werte, das heißt die Werte, die das Verhältnis zur Gesamtzahl angeben und die Verteilung der einzelnen Ernährungsstaten eingezeichnet.

Zahl der Fälle i. d. Menopause	103	davon 32 op.	71 inop.
V. ad. Habitus i. d. Menopause	51,3% = 37 F.	46,1% = 18 F.	57,5% = 19 Fälle
v. gut u. mittl. E. Z.	48,9% = 24 F.	25,0% = 7 F.	80,9% = 17 Fälle
V. reduz. E. Z.	58,8% = 30 F.	36,8% = 7 F.	71,8% = 23 Fälle
V. kachekt. Zustand	66,6% = 12 F.		66,6% = 12 Fälle



Aus der Darstellung geht eindeutig hervor, daß bei den inoperablen Fällen, besonders im mittleren und reduzierten Ernährungszustand ein viel größerer Teil bereits jenseits der Klimax ist als bei den operablen. Diese Tatsache läßt sich auf das im Durchschnitt höhere Alter der inoperablen Fälle zurückzuführen. Mit der langsameren Bildung des Tumors geht auch ein entsprechender, langsamerer aber steter Kräfteverfall mit. Alte Leute sind bekanntlich viel indolenter gegen irgend welche auftretende Symptome und gehen fast immer zu spät zum Arzt. Der Tumor hat dann bereits das inoperable Stadium erreicht. Auch der Prozentsatz der klimakterisch adipösen Fälle liegt im inoperablen Stadium um 11% höher als im operablen, was mit dem erhöhten Durchschnittsalter der inoperablen Kollumkarzinomkranken zusammenhängt.

Was die Klimax in Beziehung zur Adipositas bei den operablen Fällen betrifft, ist kaum anzunehmen, daß 46% der adipösen Frauen im Klimakterium gegenüber physiologischen Werten, d. h. adipöse Frauen ohne Karzinom im Klimakterium, zu hoch sind. Man kann wohl sagen, daß bei jeder zweiten adipösen, älteren Frau das Klimakterium beeinflussend ist. Dagegen wird nicht behauptet, daß

jede zweite Frau jenseits der Klimax dick ist. Daß das Klimakterium zum Teil in ursächlicher Beziehung mit der Adipositas auch bei den operablen Fällen steht, ergibt sich aus dem Zahlenabfall der klimakterischen Frau in gutem und reduzierten Ernährungszustand bei operablen Fällen. Wie man sich das Auftreten der übrigen 54% (das sind die adipösen kollumkarzinomkranken Frauen ohne Menopause) der adipösen Fälle bei operablem Kollumkarzinom bei Frauen jenseits der 40 zu erklären hat, darauf soll später eingegangen werden. Es ist in den gleichen Zusammenhang zu bringen wie die auftretende Adipositas bei jüngeren kollumkarzinomkranken Frauen.

Aus diesen Ergebnissen ersieht man, daß das Kollumkarzinom im allgemeinen in einem Alter auftritt, in dem die Frau zu Fettansatz neigt, der seinerseits wieder von der Klimax abhängig gemacht werden muß. Es handelt sich offenbar bei dem paradoxen Auftreten eines adipösen Habitus bei Kollumkarzinom zum größten Teil um ein Zusammentreffen von 2 Faktoren zur gleichen Zeit; deshalb kann der gute Ernährungszustand nicht unbedingt als Folge des Karzinoms betrachtet werden.

Es bleibt nun noch die Frage offen, wie man sich den guten Ernährungszustand bei Frauen unter 40 Jahren erklären kann, der an sich prozentual nicht wesentlich geringer ist und nur 42,8% der operablen Fälle ausmacht, der aber im Gegensatz zu nichtkarzinomkranken jüngeren Frauen doch um einiges höher liegt.

Einschlägige Beweise sind darüber nicht zu erbringen. Es sollen nur einzelne Beobachtungen aus der Literatur angeführt werden, die hauptsächlich auf Veränderungen im endocrinen System zurückzuführen sind.

Es ist allgemein heute bekannt, daß die Ovarien nicht selbständig die hormonalen Vorgänge im Uterus regulieren, sondern, daß die Hypophyse sämtlichen Funktionen des Genitaltractus übergeordnet ist. Aber auch der Hypophysenvorderlappen allein kann die physiologischen Funktionen nicht aufrechterhalten. Beide Organe stehen in unbedingter Abhängigkeit voneinander.

Nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung liefert der Hypophysenvorderlappen, der als der Regulator sämtlicher innersekretorischer Drüsen angesehen wird, 6 verschiedene Hormone, von denen hier nur die gonadotropen Hormone betrachtet werden sollen. Sie sind bei beiden Geschlechtern vorhanden und werden nach Zondeck als „übergeordnete nicht geschlechtsspez. Geschlechtshormone" bezeichnet. Man unterscheidet ein Follikelreifungshormon und ein Luteinisierungshormon. Beide haben jeweils besondere Funktion im Ovarium, die ebenfalls miteinander in Wechselbeziehung stehen. Von ihrer Ausscheidung wird der normale Verlauf des Zyklus abhängig gemacht. Unter der Einwirkung des Follikelreifungshormons kommen die Wachstumsvorgänge im Ovar

zustande. Während der Follikelreifung bildet sich das geschlechtsspezifische Wachstumshormon, unter dessen Einwirkung dann Wachstum und Ausbildung des Uterus stehen. Auch die Wachstumsvorgänge der sekundären Geschlechtsmerkmale stehen damit in Zusammenhang. Schon während der Reifung des Follikels wirkt das dabei entstehende Follikulin auf die Uterusschleimhaut, wo es die charakteristische Dreiheit: „Hypertrophie, Hyperplasie und Differenzierung der Zellen" (Seitz) hervorruft, was der Proliferationsphase des menstruellen Zyklus entspricht. Nach dem Follikelsprung gelt die Proliferationsphase in die Sekretionsphase über. Hat eine Befruchtung des Eies stattgefunden, so nistet es sich in diesem Stadium ein. Blieb die Befruchtung aus, dann kommt es unter Einwirkung des Corpus-Luteumhormons zu Degenerationserscheinungen an der Schleimhaut und zur Menstruation. Das Corpus-Luteumhormon, das im Gelbkörper gebildet wird, steht unter dem Einfluß des Luteinisierungshormons des Hypophysenvorderlappens.

Diese geregelten zyklischen Veränderungen werden hervorgerufen durch die Wechselwirkung zwischen Hypophyse und Ovar, dessen Hormone wieder rückläufig auf den Hypophysenvorderlappen wirken. Es besteht also Wirkung und Gegenwirkung (Seitz).

Am Ende der Sexualperiode im Klimakterium treten in diesen Zyklus Änderungen ein. Die Hormonausscheidung bleibt bei beiden Drüsen trotz beginnender Atrophie der Genitalorgane noch längere Zeit erhalten, doch verliert sich die Regelmäßigkeit. Durch den ungleichmäßigen Hormonalanreiz wird die Uteriusschleimhaut in ihrer gleichmäßigen Regeneration gestört. Die einzelnen Phasen kommen verschieden stark zur Ausbildung. Die Folge davon sind Metrorrhagien und Amenorrhoen.

Daß in dieser Zeit sowohl Folikelreifungshormon als auch Follikelhormon ausgeschieden werden, wird durch deren Nachweis im Harn bestätigt. Zondeck unterscheidet 3 Stadien der Hormonausfuhr im Harn:

1. ein polyfollikulines, in dem anscheinend mehr Follikulin im Körper entsteht,

2. ein olygofollikulines, in dem die Follikelhormonausscheidung langsam aufhört und die Geschlechtsorgane verkümmern,

3. ein polyprolanes Stadium, wenn die Tätigkeit des Ovars gänzlich erloschen ist. Findet sich überhaupt Prolan im Harn, so ist das immer ein Beweis für ein Sistieren der Sexualfunktion. Auch Österreicher wies vermehrte Follikelhormonausscheidung im Harn im Präklimakterium, Klimakterium und bei herabgesetzter Ovarialfunktion zur Zeit der Geschlechtsreife nach.

Bei der Prolanausscheidung handelt es sich in diesen Fällen mehr um prolanähnliche Stoffe. Die eigentlichen Prolane, Prolan A und

B, die im schwangeren Harn vorhanden sind, treten in viel größeren Mengen auf und werden nicht in der Hypophyse gebildet, sondern stammen von den Chorionzotten der Plazenta (Philipp). Zu Beginn der Schwangerschaft enthält die Hypophyse wahrscheinlich keine gonadotropen Stoffe, erst vom zweiten Monat ab bilden sich die Schwangerschaftszellen aus. Auch vermehrte Produktion wird dort nie beobachtet. Dagegen werden die Prolane bereits 8 Tage nach der Konzeption gefunden. Evans und Hamburger stellten Unterschiede in der Wirkung der Prolane gegenüber den prolanähnlichen Stoffen, wie sie im Urin nach Kastration, Klimax und bei Karzinom auftreten, fest. Die Prolane aus der Plazenta müssen erst durch den „synergistischen" Faktor aus der Hypophyse aktiviert werden.

Die Geschlechtsdrüsen hemmen also die Hypophysenfunktion, denn bei Follikulinzufuhr wird eine Hormonausscheidung und die Bildung der Kastrationszellen in der Hypophyse verhindert (Kemp-Okkels).

Nun wurde von einer Reihe von Autoren bei Tumorkranken, speziell bei Genitalkarzinom ebenfalls Vorderlappenhormonausscheidung im Harn und Veränderung der Hypophysenvorderlappenzellen beobachtet. Zondeck fand eine positive Vorderlappenhormonrektion im Harn bei 36% aller Karzinome. Dabei nimmt das Genitalkarzinom eine Sonderstellung ein. In 82,5% der Fälle von Kollumkarzinom fand er eine Ausscheidung des gonadotropen Hormons. In späteren Versuchen erhielt er bei allen karzinomkranken Frauen über 55 Jahren eine positive Reaktion. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Baudler. In 72,2% wies er bei Plattenepithelkarzinom der Portio gonadotrope Stoffe im Urin nach. Er glaubt, daß die Menge des ausgeschiedenen Hormons von der Größe, der Ausdehnung und der Zerfallsneigung des Tumors abhängig ist, während bei gutartigen, noch nicht im Zerfall begriffenen, keine Wirkstoffe nachgewiesen werden können. Auch bei Vulvakarzinom und sämtlichen Mammakarzinomkranken kam er zum gleichen Ergebnis. Engel und andere ausländische Autoren erhielten dieselben Befunde.

Diesen Beobachtungen stehen die Arbeiten von Busse und Klehmet entgegen. Bei noch menstruierenden karzinomkranken Frauen war die Reaktion 100% negativ, während sie bei allen krebskranken Frauen, die in der Menopause waren, und in sämtlichen Fällen nach der Behandlung eine positive Reaktion sich ergab. Bei Myomträgerinnen fiel die Reaktion immer negativ aus. Diese Experimente sind wohl der beste Beweis dafür, daß es sich bei der Vorderlappenhormanausscheidung im Urin Tumorkranker anscheinend rein um ein zufälliges Zusammentreffen zweier Faktoren zur gleichen Zeit und nicht miteinander in Beziehung stehen-

der Erscheinungen handelt. Möglicherweise könnte aber der Tumor eine Störung der Sexualfunktion verursachen, die sich dann in einem positiven Ausfall äußert. Daß nach Baudler die Ausscheidungsmenge von der Größe des Tumors abhängig sein soll, könnte sich nur durch eine Prolanausscheidung des Tumors selbst erklären. Es handelt sich aber hier ohne Zweifel um zunehmendes oder vollständiges Sistieren der Sexualfunktion, denn die Menge des auftretenden Hypophysenvorderlappenhormons reguliert sich nach den noch vorhandenen und wirksamen Follikulinmengen (Kemp-Okkels).

Bei der Untersuchung der einzelnen zum Geschlechtsapparat gehörenden Organe auf ihre physiologische und pathologische Funktionen beobachtete Hofbauer an Experimenten ein proliferierendes Wachstum an Portio und Corvix nach Hypophysenvorderlappenhormongabe. Das Pflasterepithel der Portio wächst in Form von Sporen und Zapfen in die Tiefe bis ins Bindegewebe. Auf der Oberfläche bilden sich zum Teil Hornperlen. Im Epithel selbst sind Unregelmäßigkeiten, sogar vereinzelte Kernteilungen festzustellen. Diese Poliferationen versucht Hofbauer in eine evtl. Beziehung zum Vor- oder Frühstadium des Karzinoms zu setzen. Das Zylinderepithel der Cervix wird in ein mehrschichtiges, kubisches Epithel umgebaut. Das Maßgebende an diesen ganzen Vorgängen ist die Wucherung des Epithels auf den stimulierenden Einfluß der Hypophyse hin. Um den Einfluß der Hypophyse zu beweisen machte er die umgekehrten Versuche, indem er bei Kranken mit Cervixkarzinom die Hypophyse bestrahlte, worauf er eine Besserung des Zustandes feststellen konnte. Hofbauer ist nach seinen Erfahrungen am Tierexperiment der Ansicht, daß das Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens (nicht Follikelreifungshormon) Proliferationen des Cervixepithels an nicht kastrierten Tieren veranlaßt. Auch Engel und Robertson sahen am Tierversuch ein beschleunigtes Wachstum des Karzinoms nach Hypophysenvorderlappengabe.

Das Ergebnis aus diesen Tierexperimenten versucht Prates mit den bereits oben geschilderten pathologischen Veränderungen in der Hypophyse bei Uteruskarzinom zu erklären, die evtl. zu einer Hyperaktivität des Organs Veranlassung gäbe. Doch die Schwierigkeit, von den morphologischen Veränderungen auf die biologische Funktion des Organes zu schließen, hält er für zu groß, als daß man daraus größere Schlüsse ziehen könnte. Jedenfalls beobachtete er bei 34 Fällen von Geniltalkarzinomen 9mal eine Veränderung der Hypophyse.

Eine Nachprüfung der Ergebnisse von Hofbauer wurde von Busse und Höbener an kastrierten Tieren vorgenommen, um die reine Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons deut-

licher sichtbar zu machen. Die erwarteten Befunde blieben gänzlich aus. Es handelt sich scheinbar um verschiedene Versuchsanordnungen, sodaß nicht die gleichen Hormone untersucht wurden.

Die ersten Versuche Hofbauers wurden anfänglich in einer Zeit gemacht, in der über die Wirkung der einzelnen Hypophysenvorderlappenhormone und ihrer Stellung zu den übrigen innersekretorischen Organen nur wenig bekannt war. Daher kam es zum Teil zu Veränderungen, die heute als zum normalen Zyklus gehörend erkannt sind. Wenn die Wirkung des Wachstumshormons allein betrachtet wird und nur in Beziehung gesetzt wird zu Veränderungen am Uterus, so ist diese Folgerung nicht berechtigt, denn das Wachstumhormon ist kein Geschlechtshormon, sondern das allgemeine Körperwachstumshormon (Bauer), das durch seine Wirkung sämtliche Organe in ihrem Wachstum anregen kann. Seine Wirkung muß denn auch auf die Geschwülste übertragen werden. So beobachtete Engel, daß nach Hypophysenausschaltung das Geschwulstwachstum ebenso aufhört wie das Körperwachstum. Es handelt sich weniger um organspezifische Vorgänge als vielmehr um Erscheinungen, die im Rahmen des Wachstums überhaupt mit mit dem ganzen Geschwulstproblem zusammen zu hängen scheinen.

Soll die Hypophyse eine Epithelwucherung am Uterus verursachen, so kann sie es nach den bisherigen Erfahrungen, entsprechend den physiologischen Vorgängen, nur über die Ovarien. Das Follikelhormon, das auf den Reiz des Hypophysenvorderlappenhormons erst gebildet wird, wird in diesen Fällen die Epithelproliferation hervorrufen. Aus diesen Überlegungen heraus wurden Tierversuche eingeleitet, die zu positiven Ergebnissen kamen. Gumbrecht untersuchte an kastrierten und nichtkastrierten Ratten die charakteristischen Veränderungen an Uterus und Vagina der Nagetiere, die bei Dauerzufuhr von großen Mengen Follikelhormon sich einstellten. Er sah metaplastische Veränderungen der Uterusschleimhaut. Schon makroskopisch war der Uterus stark verdickt. An die Stelle des normalen Zylinderepithels trat ein mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel. Diese Veränderungen wurden sowohl an Oberflächen- wie an Drüsenepithelien gefunden, letztere natürlich ohne Hornbildung. Schiller und andere Autoren beobachteten Hyperplasie des Cervixepithels durch Sexualhormon. Diese Wucherungen wurden meistens in Zusammenhang mit den Vorstufen des Karzinoms gebracht. Nach Injektion von Folikelhormon sah Allen bei Affen atypisches Wachstum des Cervixepithels, ähnlich den früheren Karzinomstadien.

Bei der chemisch reinen Darstellung des Follikelhormons wurde von Löb die Verwandtschaft zu den krebserzeugenden Bestandteilen des Teers erkannt. In genauerem handelt es sich dabei um einen polyzklischen Kohlen-Wasserstoff, der in seinem Aufbau

Ähnlichkeiten mit den Sterinen, Hodenhormonen, Gallensäuren, Ergosterol und Vitamin D hat (Butenandt). Seine Verwandtschaft zu den Sterinen ist wichtig für die Eingliederung in bestimmte Stoffwechselvorgänge.

Sollte das Follikelhormon wirklich von solchem Einfluß auf die Krebsentstehung sein, wenigstens was das Karzinom des weiblichen Geschlechtsapparates anbelangt, so wäre man dem Verständnis der ganzen Geschwulstentstehung schon etwas näher gerückt. Nach Druckrey müssen irgendwelche Beziehungen zwischen Geschwulstbildung und Inkretion bestehen. Im allgemeinen beobachtet man den Krebs im klimakterischen und postklimaterischen Alter, denn erst zwischen dem 40. und 50. Jahr erreicht er seinen zahlenmäßigen Höhepunkt (Schilling). In jungen Jahren kommt er selten vor, zeichnet sich aber durch besonders bösartiges Wachstum aus. Dagegen im Greisenalter, wo das Kollumkarzinom auch nicht häufig beobachtet wird, wächst er nur sehr langsam. Daß die verschiedensten äußeren und inneren Faktoren bei einem Neoplasma berücksichtigt werden müssen, beobachtet man stets an jedem neuen Geschwulstfall, denn vorläufig kann man noch nichts von einheitlichen Verändeurngen, die durch eine Karzinomdisposition bedingt sind, aussagen. Eines aber kann man mit Sicherheit behaupten, daß bei der Krebsentstehung der ganze Organismus beteiligt ist. Da nun für das Aufrechterhalten der physiologischen Korrelationen im Körper die normale Funktion der innersekretorischen Drüsen Grundbedingung ist, wird es nicht zu weit gegriffen sein, wenn man behauptet, daß die Drüsen innerer Sekretion in der Krebsgenese eine wichtige Rolle spielen. Hier wurden nur die Hypophyse und das Ovarium in ihrer evtl. Beziehung zur Krebsgenese betrachtet. Aber aus der Literatur ist es weitgehend bekannt, daß andere Drüsen, besonders die Nebennieren (Prates) beim Geschwulstwachstum typische Veränderungen zeigen. Vielleicht ist die Krebsentstehung nicht in einer allgemeinen Disposition bedingt, sondern läßt in einer angeborenen oder erworbenen Dysfunktion eines hormonalen Vorganges zum Teil ihre Ursache finden.

Als letztes bleibt nun noch die Frage offen, wie es sich mit der bei Kollumkarzinom auftretenden Fettleibigkeit verhält, die man sich nicht durch Anaemie, Uraemie, Metastasen und Klimax erklären kann und die gerade bei jüngeren Frauen relativ häufig beobachtet wird, und vor allem, was haben die obigen Ergebnisse mit unserer Fragestellung zu tun.

Wie bereits erörtert, tritt das Kollumkarzinom meistens bei Frauen auf, die viel geboren haben, während man das Corpus-Karzinom häufiger bei Nulliparae sieht und im Durchschnitt in einem um 10 Jahre höheren Alter. Das Kollumkarzinom muß also

in irgend einem Zusammenhang mit der Schwangerschaft stehen, sei es nun als Folge der hormonalen Veränderungen, wie sie während der Gravidität und danach auftreten oder sei es das Geburtstrauma, das den äußeren Anstoß bei bestehender Allgemeindisposition oder bei noch weiter zu erörternder Ursache zu einem späteren Geschwulstwachstum legt.

Die Annahme, daß die große hormonale Umstellung von Einfluß auf die maligne Entartung sein könne, oder daß sie zum mindesten einen schon vorher gelegten Geschwulstkeim zur Entfaltung bringt und ihn in seinem Wachstum fördert, fände ihre Berechtigung in den Fällen einer Krebsentwicklung in und nach einer Gravidität. Man beobachtet, daß das Karzinom während der Schwangerschaft in seinem Wachstum gehemmt ist, daß es aber nach der Geburt sich stark entwickelt und sehr bösartige Formen annimmt (Mayer, Groß, Stöckl, Biró, Schweitzer, v. Franqué). Die Ursache hierzu ist wohl in den Stoffen zu suchen, die zur Ausbildung und zum Wachstum des Foetes notwendig sind und nach erfolgter Geburt nicht mehr der Frucht, sondern dem mütterlichen Organismus zugute kommen. In erster Linie sei hier an die Hormone gedacht. Ist die Frucht ausgestoßen und die einzelnen Stoffe haben ihren Wirkungskreis verloren so verschwinden sie allmählich aus dem Organismus. Wenn sich nun noch ein Gebilde, wie wir in diesem Fall einmal den Tumor bezeichnen wollen, im Körper befindet, das auf diese Elemente stark anspricht, so könnte man sich vorstellen, daß sie entsprechend langsamer zurückgebildet werden, denn sie werden im Körper gebraucht, bleiben also nicht überflüssig liegen und wirken nicht als fremdes, abzubauendes Material. Das Organ nun, das sie zu seinem Wachstum benötigt, wird darin sehr gefördert. Wenn nun dabei noch die Gesetze des allgemeinen Wachstums unberücksicht bleiben, so kommt es zu einem stark destruierenden Wachstum in die Umgebung, wie man es gerade bei Kollumkarzinom nach der Schwangerschaft beobachtet.

Wenn man das Geburtstrauma als eine vielleicht äußere Ursache einer malignen Entartung betrachtet, so könnte man an Hand der oben geschilderten Vorgänge im sexualhormonalen System irgendwelche Beziehungen zur Krebsgenese finden. Das Trauma, das durch die Geburt entsteht, braucht sich nicht in einem sichtbaren Cervixriß zu äußern, es kann sich auch aus 1000 kleinen Wunden, Erosionen, Ektropien und Schleimhautdefekten zusammensetzen. Die Schleimhaut sucht, entsprechend ihrer starken physiologischen Regenerationsfähigkeit diese Defekte auszugleichen oder sie zu überdecken.

Zuvor sei nochmals an die bereits geschilderten zyklischen Vorgänge erinnert. Nach vollständiger Ausstoßung der Schleimhaut in der Menstruation, setzt die postmenstruelle Periode ein, in der

von den Drüsenresten aus das Oberflächenepithel sich rasch ersetzt. Der Zyklus kann wieder von neuem beginnen. Wäre es nicht denkbar, daß die Uterusschleimhaut selbst irgendwelche Reize auf die ihr übergeordneten Organe ausübt, um den Zyklus zu regulieren; denn schließlich ist sie ja bei den ganzen Vorgängen am stärksten in Mitleidenschaft gezogen. Solche Reize können nun am Ende einer jeden Menstruation oder während der Proliferationsphase auftreten, daß bei Erreichung des zur Einbettung des Eies notwendigen Grades der Follikelsprung verursacht wird. So könnte man sich den Zusammenhang vorstellen.

Hauptstein und Bühler haben an Tierexperimenten untersucht, ob der Uterus innersekretorisch tätig ist oder nicht. Auf Grund ihrer Versuche kamen sie zu dem Schluß, daß der Uterus nicht nur „Erfolgsorgan" in sexualhormonalen System ist, sondern auch ein „Regulationsorgan", indem er die Ausschüttung der gonadotropen Wirkstoffe des Hypophysenvorderlappens hemmt bezw. reguliert und evtl. ihre Wirkung am Ovar direkt hindernd beeinflußt.

Da diese Versuche noch nicht auf ihre Richtigkeit nachgeprüft und selbst noch nicht vollständig abgeschlossen sind, kann man sie keineswegs als Beweismaterial anführen. Die Vorgänge erscheinen aber so klar und deutlich, daß man evtl. folgende Zusammenhänge annehmen könnte: Ist die Uterusschleimhaut durch einen Defekt an irgend einer Stelle unterbrochen, so kann das Regulationsvermögen auch gestört sein. Die Proliferation wird durch das Follihormon aktiviert. Um diese Defekte nun zu überbrücken oder sie überhaupt zu ersetzen, sind größere stimulierende Follikulinmengen nötig, die eine stärkere Proliferation veranlassen. Eine stärkere Follikelhormonausscheidung kann ihrerseits erst wieder durch einen entsprechenden Reiz der Uterusschleimhaut hervorgerufen werden, der direkt auf das Ovar oder indirekt über die Hypophyse wirkt.

Sollte das Follikelhormon in der Krebsgenese irgend eine Rolle spielen, so wäre es verständlich, wenn unter dem ständigen Reiz des Hormons, das nicht einmal vermehrt aufzutreten braucht, an den defekten Schleimhautpartien es zu Epithelmetaplasie käme. Wenn nun außer diesen beiden Faktoren, Trauma und Reizung durch einen charakteristischen Stoff, der Körper nicht mehr im Stande ist diesen cancerogenen Einflüssen den nötigen Widerstand entgegenzusetzen, bliebe eine maligne Entartung nicht aus.

Gerade in der Klimax, wo der normale Zyklus gestört ist und es zu vermehrter Follikulinausscheidung kommt, wahrscheinlich durch die abnorme Persistenz der Follikel, wäre eine derartige Ursache zur Krebsentstehung nicht von der Hand zu weisen. Es ist ja auch das Charakteristikum des Kollumkarzinoms, daß es haupt-

sächlich bei Frauen der präklimakterischen und klimakterischen Zeit auftritt.

Wie erklärt sich aber das verhältnismäßig häufige Auftreten von Kollumkarzinom bei Frauen, die noch in der Geschlechtsreife sind, wo doch die hormonale Störung wie zur Zeit des Klimakteriums wegfällt. Es könnte hier in Erwägung gezogen werden, daß auch Störungen des normalen Zyklus, wie sie durch angeborene oder erworbene Dysfunktion der Sexualvorgänge zustande kommen, mit einer evtl. Krebsgenese in Verbindung ständen. Beweise sind hier keine zu finden. Es sei nur auf die merkwürdige Tatsache aufmerksam gemacht, die bei einzelnen Patienten festgestellt wurde. Bei verschiedenen kollumkarzinomkranken Frauen, die noch nicht das klimakterische Alter hatten, die also noch in der Geschlechtsreife waren, wurden in der Periode gelegentlich Unregelmäßigkeiten festgellt. Es handelt sich hierbei entweder um stete Unregelmäßigkeit der Periode, kürzere oder längere Amenorrhoe oder verstärkte Regelblutung vor dem Auftreten der typischen Karzinomsymptome, plötzliches, verfrühtes aber regelmäßiges Auftreten der Periode, länger oder kürzer dauernder Ausfluß, der mit einem Tumorzerfall noch nicht in Verbindung gebracht werden kann. Was außerdem auffallend war, ist die Beobachtung, wenn auch nur in wenig Fällen, daß verhältnismäßig junge Frauen, die stete Unregelmäßigkeiten der Periode hatten, nach nur einer Geburt oder einem Abort bald an Karzinom erkrankten. Nähere Einzelheiten und genauere Angaben sind über diese Tatsachen nicht zu erbringen.

Sollten tatsächlich diese Veränderungen der Periode die vor dem Erkennen des Neoplasmas auftreten, keine Zufälligkeiten sein, sondern mit dem Karzinomwachstum in Zusammenhang stehen, wäre da nicht die berechtigte Frage zu stellen, ob Fluor und Blutung, die die wegweisenden Symptome zum Karzinom sind, nicht nur vom destruierenden Wachstum der Geschwulst abhängig sondern zum Teil auch auf hormonale Ursachen zurückzuführen sind? Oft ist die Differentialdiagnose zwischen präklimakterischen Beschwerden und den Anfangsstadien eines Karzinoms nicht zu stellen. Erst die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials wird entscheidend. Vielfach werden auch bei Frauen präklimakterische Beschwerden diagnostiziert, die 3 Monate später mit einem manifesten Neoplasma eingeliefert werden.

Diese ganzen Betrachtungen über die Krebsgenese, speziell des Kollumkarzinoms, die auf Grund von Literaturnachweisen und an Hand der Krankengeschichten gemacht wurden, müßten alle im Experiment nachgeprüft werden, um ihre Berechtigung zu beweisen. Eines sei in diesem Zusammenhang nochmals besonders betont, eine allgemeine Krebsdisposition muß letzten Endes immer vor-

handen sein; ohne sie kann man sich heute noch die wenigsten Krebserkrankungen vorstellen. Es ist möglich, daß die Vorgänge im sexualhormonalen System der organspezifische Ausdruck einer allgemeinen Krebsdisposition sind oder sie können der ursächliche Faktor sein, der bei verminderter Allgemeinresistenz zur malignen Entartung führt.

Als Letztes soll auf den Ausgangspunkt der ganzen Gedankengänge zurückgekommen werden. In unserer Fragestellung — die Beziehungen von Kollumkarzinom und Fettleibigkeit — bleibt noch der Teil der adipösen, karzinomkranken Frauen zu erklären, die im operablen Zustand, in einem Alter, in dem Sexualfunktion noch vorhanden ist, dem Arzt zu Gesicht kommt.

Auf Grund der ganzen Erörterungen kann man die auftretende Adipositas, sofern sie nicht durch andere bekannte Faktoren bedingt ist, durch die veränderten hormonalen Vorgänge, die bei der Entstehung des Neoplasmas eine Rolle spielen sollen, erklären. In diesem Zusammenhang kann man eine Parallele zu der in der Klimax auftretenden Adipositas ziehen. Der in 42,8% gefundene adipöse Habitus beim operablen Kollumkarzinom jüngerer Frauen entspricht ungefähr der im Klimakterium auftretenden Fettleibigkeit. Schließlich werden ja auch nicht alle Frauen, die im Klimakterium sind, dick. Eine Disposition zu Fettansatz muß vorhanden sein (Fürth).

Das ganze Aussehen der Frau verändert sich um diese Zeit. Die Frauen erhalten das, was man als das „Matronenhafte" bezeichnet (Schröder). Lagert sich Fett ab, so setzt es sich hauptsächlich um die Hüfte, am Gesäß und am Unterbauch an. Es werden individuelle Schwankungen dafür verantwortlich gemacht. Sie können von der Gesamtkonstitution wie von der Fettaffinität der einzelnen Körperpartien abhängig sein. Meistens die Frauen, die zum Status asthenicus gehören, leiden in der Klimax unter starker Fettanlagerung (Wiesel). Statistische Literaturangaben über eine Adipositas im Klimakterium waren nicht auffindbar. Die ganze Art und Lokalisation der Fettablagerung hängt natürlich wieder von den innersekretorischen Drüsen ab, deren Insuffizienz im Vordergrund steht oder die am stärksten durch die hormonale Umstellung beeinflußt werden. Größtenteils handelt es sich hierbei um Hypophysen- und Schilddrüseninsuffizienz. Speziell die Hypophyse führt zu dem charakteristischen Fettansatz des Klimakteriums.

Wenn man nun die Veränderung des äußeren Habitus in der Klimax speziell, was die Adipositas betrifft, mit dem paradoxen Auftreten eines Fettansatzes bei Kollumkarzinom vergleicht, beobachtet man auffallend parallele Vorgänge. Die Prozentsätze der adipösen Frauen unter und über 40 Jahren differieren zwar nur um 2,5%, was in dem Bereich der Fehlergrenze liegt. Bei den älte-

ren Frauen ist aber die Klimax für einen Teil der Adipösen als Ursache anzusehen, welche bei den jüngeren wegfällt. Diese Tatsache muß für unsere Betrachtungen besonders hoch gewertet werden. Durch die Statistik wurde bewiesen, daß bei einem Teil der Kollumkarzinome bei noch menstruierenden Frauen die gleichen charakteristischen Fettanlagerungen auftreten, wie bei Frauen in der Klimax. Es müssen sich also ähnliche Vorgänge im Innern des Körpers abspielen, wenn so übereinstimmende Veränderungen vorhanden sind. Nach unseren Überlegungen muß es sich um hormonale Vorgänge handeln. Bekanntlich führen Störungen der Sexualfunktion, die man heute auf hormonaler Grundlage erklärt und die mit Karzinom nichts zu tun haben, zu Adipositas. Eine Reihe von Frauen kommt ebenfalls auf Grund einer hormonalen Dysfunktion frühzeitig ins Klimakterium und neigt dann sehr stark zu Fettansatz.

Aus der Gegenüberstellung aller der geschilderten Tatsachen kommt man zu dem Schluß, daß doch ein gewisser Zusammenhang zwischen dem gehäuften Auftreten von Adipositas und dem Kollumkarzinom besteht, und daß hormonale Störungen als Ursache dafür anzusehen sind. Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft gibt es eine Unmenge Erklärungen für die Entstehung von Krebs und es sind eine Reihe von Karzinomen in ihrer Ätiologie restlos bekannt. Statistisch ist bewiesen, daß Frauen mit viel Geburten, also häufigen Cervicalverletzungen, eher Karzinom bekommen, als Frauen mit weniger Geburten oder gar Nulliparae. Es ist ferner bewiesen, daß die Uterusschleimhaut ein Faktor in der hormonalen Harmonie des Sexualapparates ist. Wenn dieser Faktor nicht normal funktioniert, können Störungen auftreten, die sich neben anderen Erscheinungen in Adipositas oder gar Karzinomen äußern. Dazu sind aber noch eine Reihe anderer Momente, speziell im hormonalen System maßgebend, die als Ursache oder erst als Folge der ganzen gestörten endokrinen Vorgänge betrachtet werden können. Ferner ist zur Erzeugung des Karzinoms eine bestimmte Disposition oder eine verminderte Allgemeinresistenz erforderlich, deren Erklärung hier zu weit führen würde.

Zusammenfassung.

Aus dem vorliegenden statistischen Krankengut über den Zusammenhang zwischen Kollumkarzinom und Fettleibigkeit kann ein Symptom oder Frühsymptom aus der bestehenden Fettleibigkeit nicht abgeleitet werden, da diese durch die beschriebenen Faktoren sich größtenteils erklären läßt. Sofern nicht das Klimakterium dafür verantwortlich gemacht werden kann, müssen die Anaemie,

wie sie bei stark blutenden Karzinomen gelegentlich beobachtet wird, und Metastasen im endokrinen System als maßgebende Komponente betrachtet werden. Der Fettansatz bei den operablen besonders noch menstruierenden Fällen ist auf hormonale Dysfunktion zurückzuführen, die teils angeboren, teils durch irgendwelche äußeren oder inneren Zusammenhänge erworben sein können.

Hier wird die Forschung der Zukunft einsetzen müssen, um die geschilderten Zusammenhänge aufzuklären.

Zum Schluß erlaube ich mir Herrn Professor Dr. Holzbach meinen Dank auszusprechen für die freundliche Überlassung der Arbeit und für die Anregung und Unterstützung in der Anfertigung derselben.

Auch Herrn Professor Dr. Runge möchte ich für die Übernahme des Referates zur vorliegenden Arbeit bestens danken.

Literaturverzeichnis.

Allen: Ref. in Zentr. f. Gyn. 1936 Nr. 10.
Aschoff: Patholog. Anatomie II. Bd.
Baudler: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 102 H. 3.
Bauer: Innere Sekretion, Berlin und Wien, Julius Spreiger 1927 Klin. Woschr. 1930 Nr. 14.
Birô: Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 89.
Brugsch: Fettsucht in Kraus u. Brugsch, Spez. Pathol. u. Oper. innerer Krankheiten Bd. 1.
Busse & Hobener: Zentralbl. f. Gyn. 1934 Nr. 21.
Busse & Klehmet: Zentralbl. f. Gyn. 1935 Nr. 2, S. 71.
Butenandt: Zentralbl. f. Gyn. 1935 Nr. 2, S. 71.
Dietel & Steffan: Münch. med. Wochenschr. 1930 Nr. 51 u. 52.
Domarus: Lehrbuch der inneren Medizin.
Druchrey: Deutsch. med. Woschr. 1936 Nr. 18.
Engel: Ref. i. d. med. Klinik 1930 Nr. 48.
— Nach Druchrey.
Evans: Nach Kemp-Okels.
v. Franqué: Med. Klinik 1931 H. 14. Monatsschr. f. Krebsbekämpfung 1934 H. 5, S. 129.
Fürth: Lehrbuch der physiol. pathol. Chemie.
Groß: Zentrbl. f. Gyn. 1921 Nr. 18.
Gumbrecht: Archiv f. Gyn. Bd. 160.
Hamburger: Nach Kemp-Okels.
Hauptstein & Bühler: Archiv f. Gyn. Bd. 161.
Hegar: Nach Dietel u. Steffan.
Hinselmann: Stoeckl Veith.
Hofbauer: Med. Woschr. 1930 Nr. 45/46. Zentr. f. Gyn. 1930 Nr. 38; Zentr. f. Gyn. 1935 Nr. 1; Zentr. f. Gyn. 1933 Nr. 41.
Holzbach: Zentr. f. Gyn. 1923 Nr. 50/51.
Kemp-Okels: Lehrbuch der Endocrinologie 1936 Leipzig, Joh. Ambr. Barth.
Kiyono: Virch. Arch. 259, 388.
Lichtwitz: Fettsucht, Handbuch d. inneren Medizin.
Loeb:
Mathias: Verhandlungen d. path. Gesellsch. 1931.
Mayer: Zentrbl. f. Gyn. 1921 Nr. 18.
v. Mikulicz-Radecki: Monatsschr. f. Krebsforsch. I, H. 1.
v. Noorden: Nach Brugsch.
Oesterreicher: Kl. Woschr. 1935 Nr. 44.
Philipp: Nach Seitz.
Prates: Zeitschr. f. Krebsforschung 1934.
Robertson: Nach Prates.
W. Schiller: Archiv f. Gynäkol. 133.
Schiller: Nach Kemp-Okels.
Schilling: Zentrlbl. f. Gyn. 1933 Nr. 41.
Schröder: Das Klimakterium im Veit-Stoeckl Handbuch der Gynäkologie.
Schweitzer: Zentrbl. f. Gyn. 1923 Nr. 17.
Seitz: Moschr. f. Gebh. u. Gyn. Bd. 103 H. 4/5.
Stoeckl: Lehrbuch der Gynäkologie, Lehrbuch der Geburtshilfe.
Stöckl: Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 101.
Vogt: Münch. med. Woschr. 1931 Nr. 5.
Voit: Neue Deutsche Klinik, Handwörterbuch.
Wohlwill: Zent. f. Nervenheilk. 105, Nr. 62.
Wiesel: Nach Schröder.
Zondek: Klin Woschr. 1930 S. 679 u. nach Kemp-Okels.

Lebenslauf.

Am 8. IX. 1913 wurde ich, Marion Dieterich, in Mannheim geboren, als Tochter des Arztes Dr. Wilhelm Dieterich und seiner Frau Wilhelmine, geb Uhl.

Ostern 1919 kam ich in die Privatschule Riesterer in Mannheim. Von Ostern 1922 an besuchte ich die Elisabeth-Schule, später Mädchenoberrealschule in Mannheim, wo ich im Frühjahr 1932 das Abitur machte.

Das medizinische Studium begann ich im S.S. 1932 in Heidelberg. Hier legte ich im November 1933 das Vorphysikum und im Juli 1934 das Hauptphysikum ab. Nach den klinischen Studien — München, Bonn und Freiburg — kehrte ich wieder nach Heidelberg zurück, um dort mit dem medizinischen Staatsexamen im Herbst 1937 mein Studium zu beenden.